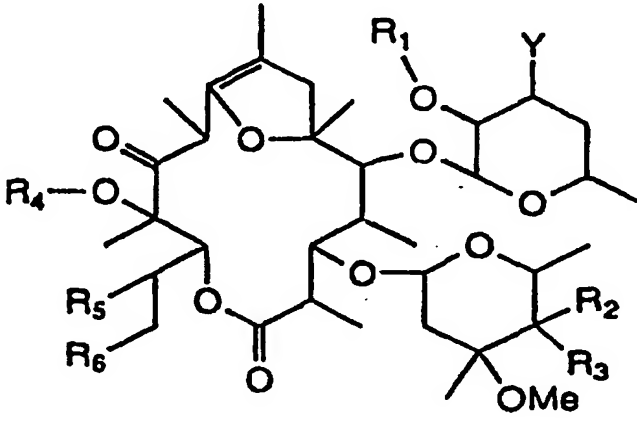
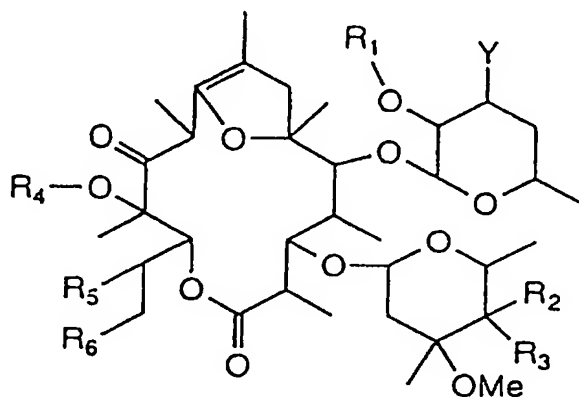




| | | |
|--|-----------|--|
| <p>(51) 国際特許分類6 C07H 17/08, A61K 31/70</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO98/03531</p> <p>(43) 国際公開日 1998年1月29日(29.01.98)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02554</p> <p>(22) 国際出願日 1997年7月24日(24.07.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/225806 1996年7月24日(24.07.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 石谷祥彦(ISHITANI, Yoshihiko)[JP/JP] 高田昌太郎(TAKATA, Shotaro)[JP/JP] 石谷雅樹(ISHIGAI, Masaki)[JP/JP] 西郡淑子(NISHIGOORI, Yoshiko)[JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田三丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyoza et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> | | <p>(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(54)Title: ERYTHROMYCIN DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 エリスロマイシン誘導体</p> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are useful as drugs for promoting the digestive motions, etc., wherein R_1 represents hydrogen or acyl; R_2 and R_3 represent each hydrogen, hydroxy, acyloxy or amino, or R_2 and R_3 may form together =O or =NOR₁₂ (wherein R_{12} represents hydrogen or lower alkyl); R_4 represents hydrogen or lower alkyl; R_5 and R_6 represent each hydrogen or hydroxy, provided that at least one of them is hydroxy; and Y represents -NR₇, R_8 or -N⁺ R₉ R₁₀ R₁₁ X¹ (wherein R_7 to R_{11} represent each hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, cycloalkyl, etc., or R_7 and R_8, or R_9 and R_{10} may, together with the adjacent nitrogen, form each azacyclo-alkyl; and X¹ represents an anion.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> | | |

(57) 要約

一般式 (1)



(1)

[式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を、 R_2 および R_3 は水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミノ基または一緒になって $=O$ 、 $=NOR_{12}$ (但し R_{12} =水素原子、低級アルキル) を、 R_4 は水素原子または低級アルキル基を示す。 R_5 および R_6 は水素原子または水酸基で、少なくとも一方が水酸基を示す。 Y は $-N$ R_7R_8 または $-N^+R_9R_{10}R_{11}X^-$ をそれぞれ示す。 $R_7 \sim R_{11}$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基等を、 X^- は陰イオンを示す。 R_7 と R_8 、 R_9 と R_{10} はそれぞれ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよい。] で表される化合物または医薬として許容されるその塩は、消化管運動促進剤等の医薬として有用である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

| | | | | | | | |
|----|--------------|----|-------------|----|-------------------|----|------------|
| AL | アルバニア | ES | スペイン | LR | リベリア | SG | シンガポール |
| AM | アルメニア | FI | フィンランド | LS | レソト | SI | スロヴェニア |
| AT | オーストリア | FR | フランス | LT | リトアニア | SK | スロヴァキア共和国 |
| AU | オーストラリア | GA | ガボン | LU | ルクセンブルグ | SL | シエラレオネ |
| AZ | アゼルバイジャン | GB | 英国 | LV | ラトヴィア | SN | セネガル |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア | MC | モナコ | SZ | スワジランド |
| BB | バルバドス | GH | ガーナ | MD | モルドヴァ共和国 | TD | チャード |
| BE | ベルギー | GM | ガンビア | MG | マダガスカル | TG | トーゴ |
| BF | ブルキナ・ファソ | GN | ギニア | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TJ | タジキスタン |
| BG | ブルガリア | HU | ギリシャ | ML | マリ | TM | トルクメニスタン |
| BJ | ベナン | IE | アイルランド | MN | モンゴル | TR | トルコ |
| BR | ブラジル | IL | イスラエル | MR | モリタニア | TT | トリニダード・トバゴ |
| BY | ベラルーシ | IS | アイスランド | MW | マラウイ | UA | ウクライナ |
| CA | カナダ | IT | イタリア | MX | メキシコ | UG | ウガンダ |
| CF | 中央アフリカ共和国 | JP | 日本 | NE | ニジェール | US | 米国 |
| CG | コンゴ | KE | ケニア | NL | オランダ | UZ | ウズベキスタン |
| CH | スイス | KG | キルギスタン | NO | ノルウェー | VN | ヴェトナム |
| CI | コート・ジボアール | KR | 朝鮮民主主義人民共和国 | NZ | ニュージーランド | YU | ユーゴスラビア |
| CM | カメルーン | KZ | カザフスタン | PL | ポーランド | ZW | ジンバブエ |
| CN | 中国 | LC | セントルシア | PT | ポルトガル | | |
| CU | キューバ | LI | リヒテンシュタイン | RO | ルーマニア | | |
| CZ | チェッコ共和国 | LK | スリランカ | RU | ロシア連邦 | | |
| DE | ドイツ | | | SD | スーダン | | |
| DK | デンマーク | | | SE | スウェーデン | | |
| EE | エストニア | | | | | | |

エリスロマイシン誘導体

技術分野

本発明は、哺乳動物の消化管の収縮運動促進作用を示し、消化管収縮運動促進剤として有用なエリスロマイシン誘導体またはその塩に関する。

5 背景技術

消化管運動促進剤は作用面からみてナバジシル酸アクラトニウムなどの直接的アセチルコリン作動薬、シサブリドなどの間接的アセチルコリン作動薬、ドンペリドンなどのドーパミン遮断薬およびマレイン酸トリメブチンなどのオピエート作動薬の4種類に大別され、消化管運動の機能異常、特に運動低下による消化管
10 不定愁訴などの消化器症状に対する治療薬として広く用いられている。しかし、これらの薬剤にはドーパミン遮断作用による錐体外路症状や乳汁分泌亢進等の副作用が伴う。また、これらの薬剤によって促進された消化管運動の様式は、自然に発生する生理的な上部消化管から下部消化管に伝播する運動とは異なるため、下痢、嘔吐などの副作用が多く伴うことが知られている。

15 一方、消化管の収縮運動を刺激する消化管ホルモンとしてモチリンが知られている。近年、エリスロマイシンおよびその誘導体がモチリン様の消化管収縮運動促進作用を有することが判明した。酸抵抗性で経口投与可能であり、強い消化管運動促進作用を有するエリスロマイシン誘導体が見い出されている（特開平6-56873号公報）。

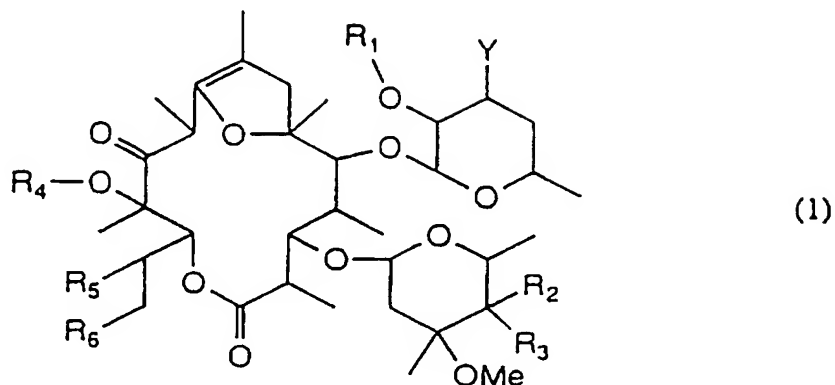
20

発明の開示

本発明者らは、かかる状況にあって、新たな観点から鋭意研究を重ねた結果、前記の特開平6-56873号公報にて開示された酸抵抗性のエリスロマイシン誘導体を動物に投与したとき、血漿中及び尿中代謝物として、15位が水酸基で
25 ある新規なエリスロマイシン誘導体を見い出した。驚くべきことに、該化合物が、原料化合物と同等またはそれ以上の消化管運動促進作用を有することを見い出し、

この知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち本発明は下記の一般式 (1)



(式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミノ基または一緒になって $=O$ 、 $=NO$ R_{12} を示す。ここで、 R_{12} は水素原子または低級アルキル基を示す。 R_4 は水素原子または低級アルキル基を示す。 R_5 および R_6 は水素原子または水酸基で、その少なくとも一方が水酸基を示す。 Y は $-NR_7R_8$ または $-N^+R_9R_{10}R_{11}X^-$ をそれぞれ示す。ここで R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3～7員環の複素環基を、 X^- は陰イオンをそれぞれ示す。また、 R_7 と R_8 、 R_9 と R_{10} はそれぞれ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよい。)

で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学異性体およびこれらの塩に関するものである。

図面の簡単な説明

図1は、化合物 (3) の LC (APCI) マススペクトルである。

図2は、化合物(3)の ^1H -1D-NMRスペクトルである。

図3は、化合物(3)の ^1H - ^1H -DQF-COSYスペクトルである。

図4は、化合物(3)のHOHOHAスペクトルである。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明において、アシル基とは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を示す。

10 アシルオキシ基とは、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、*t*-ブトキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基等を示す。

15 低級アルキル基とは、炭素数1～6の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、ネオペンチル基等を示す。

低級アルケニル基とは、炭素数2～6の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基を示し、好ましくはビニル基、アリル基、*n*-ブテニル基、*i*-ブテニル基、*sec*-ブテニル基等を示す。

20 低級アルキニル基とは、炭素数2～6の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基を示し、好ましくはエチニル基、プロパルギル基、ブチニル基等を示す。

シクロアルキル基とは、炭素数3～8のシクロアルキル基を示し、好ましくはシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を示す。

25 異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3～7員環の複素環基としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキシラン、オキセタン、オキソラン、テトラヒドロピラン、チイラン、チエタン、チオラン、チアン等が挙げられる。

R_7 と R_8 、 R_9 と R_{10} がそれぞれ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよいアザシクロアルキル基とは、シクロアルキル

基の1またはそれ以上の炭素原子を窒素原子に置き換えた基を示し、例えばアジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサメチレンイミノ基などが挙げられる。

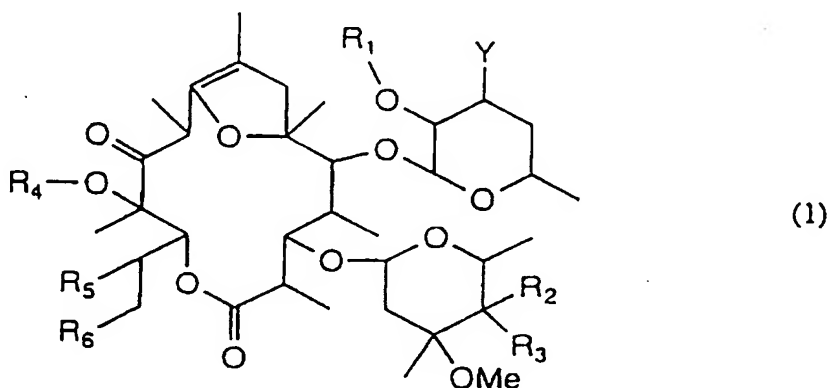
5 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} における置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3～7員環の複素環基の置換基としては、水酸基、アミノ基、ハロゲン原子、ニトリル基、アルキルオキシ基、メルカプト基、アシル基、カルバモイル基等が挙げられる。さらに、シクロ

10 アルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3～7員環の複素環基における置換基としては、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基等の炭化水素基も含む。

X^- における陰イオンとは、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、カルボキシレートイオン、スルホネートイオン等を示す。

15 塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などの無機酸および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸などの有機酸があげられる。

一般式(1)



で示される化合物としては、 R_5 が水素原子、 R_6 が水酸基である化合物が好まし

く、さらに、 R_1 が水素原子、 R_2 及び R_3 はいずれか一方が水素原子、他方が水酸基、 R_4 がメチル基、 R_5 が水素原子、 R_6 が水酸基、Yにおける R_7 及び R_8 のいずれか一方がメチル基、他方がイソプロピル基である化合物がより好ましい。とりわけ、デ(N-メチル)-11-デオキシ-15-ヒドロキシ-N-イソプロピル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタールが特に好ましい。

また、本発明の化合物は、一般式(1)で示される化合物の可能な立体異性体または光学異性体、あるいはこれらの塩であってもよい。

本発明の化合物は、一例として以下のようにして得ることができる。

本発明の化合物は、公知のエリスロマイシン誘導体、例えば、前述の特開平6-56873号公報に記載の化合物を原料化合物として、例えば、該原料化合物を哺乳動物に投与し、その尿中等から単離、精製することにより得ることができる。すなわち、該原料化合物を水または緩衝液に溶解もしくは懸濁させたもの、該原料化合物をカプセルに封入したもの、該原料化合物そのもの等を、ラット、イヌ、サル等の哺乳動物に経口投与、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与などの方法により投与する。目的化合物を精製するために採取する生体試料としては尿、胆汁、糞が好ましいが、肝臓、腎臓、肺などの臓器や血液でもよい。血液の場合には、生化学の一般的手法により血漿または血清を分離し、この血漿もしくは血清を精製に用いる。糞、肝臓、腎臓などの場合には、これらをハサミやホモジナイザー等により粉碎した後、水、緩衝液、もしくはメタノール、エタノール、酢酸エチル等の有機溶媒等により抽出を行う。また、必要に応じてろ過、遠心分離などにより固形物を除去してもよい。尿、胆汁、血漿、血清、糞もしくは臓器の抽出液からの目的化合物の精製は、天然物化学の一般的手法である液-液抽出、固相抽出、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、再結晶等の方法により行う。

本発明化合物の原料化合物たるエリスロマイシン誘導体またはその塩は、公知の手段、例えば前述の特開平6-56873号公報に記載の方法により得られる。

実施例

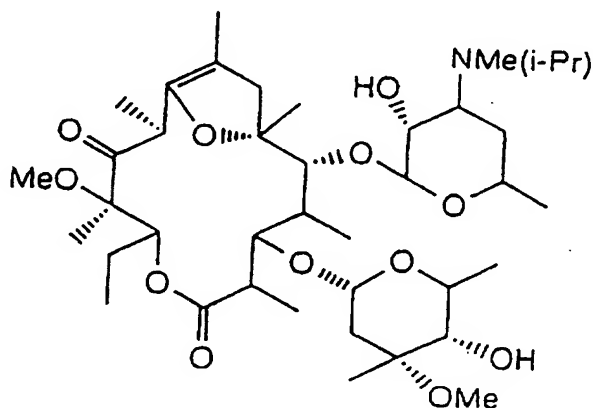
以下、実施例によって本発明の内容をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら制限されるものではない。

また、本発明化合物の有用性を示すために、本発明化合物の代表的化合物の消化管運動促進作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。

実施例 1

デ(N-メチル)-11-デオキシ-15-ヒドロキシ-N-イソプロピル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタール

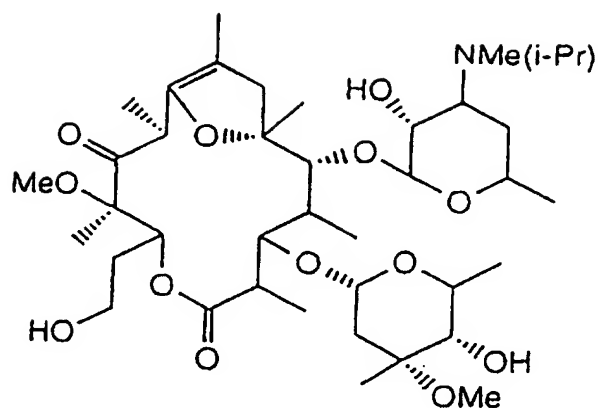
本実施例は、特開平6-56873公報記載の化合物(2)



化合物(2)

(原料化合物)

すなわち、デ(N-メチル)-11-デオキシ-N-イソプロピル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA 6, 9-ヘミケタールを原料化合物としてラットに投与し、その尿から抽出、精製することにより、目的化合物たる化合物(3)



化合物 (3)

(目的化合物)

すなわち、デ(N-メチル)-11-デオキシー-15-ヒドロキシー-N-イソプロピル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミケタールを得る方法および得られた化合物(3)の理化学的性質を示したものである。

- 5 動物は、6～7週齢(体重190～210g)の雄性ラット(Jcl:SD、日本クレア株式会社より購入)を45匹使用した。実験期間を通して、飼育は、温度を $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度を50～60%、照明時間を午前5時～午後7時、および換気回数を10～15回/時に設定した動物室で行い、固形飼料(CE-2、日本クレア株式会社より購入)および水道水を自由摂取させた。
- 10 化合物(2)を、90%100mMラクトビオン酸-10%ポリエチレングリコール400溶液に溶解し、25mg/4mlとなるように調製したものを投与液とした。
投与液を、ラットに1ml/headの割合で、1日1回、2日間、経口ゾンデにて強制経口投与した。
- 15 初回投与後から最終投与後24時間経過までの間に排泄された、各ラットの尿

を全量採取した。

全ラットから得られた尿を合わせた後、ケイソウ土を用いてろ過した。ろ液を炭酸水素ナトリウムでpH約9に調整後、酢酸エチルで3回抽出し、得られた酢酸エチル層を合わせて、減圧下濃縮した。

- 5 得られた残渣を水で溶解し、これを以下に示す操作条件（I）にて分取HPLCに付し、溶出時間（以下、 t_R と略す。）が7～10分の画分を分取した。得られた画分を炭酸水素ナトリウムでpH約9に調整後、酢酸エチルで3回抽出し、得られた酢酸エチル層を合わせて、減圧下濃縮した。

- 10 得られた残渣を、以下に示す操作条件（II）におけるA液で溶解し、これを操作条件（II）にて分取HPLCに付し、 t_R が約11分にあらわれるピーク画分を分取した。得られた画分を炭酸水素ナトリウムでpH約9に調整後、酢酸エチルで3回抽出し、得られた酢酸エチル層を合わせて減圧下留去し、化合物（3）、すなわち、デ（N-メチル）-11-デオキシー-15-ヒドロキシー-N-イソプロピル-12-O-メチル-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA 6,9-ヘミケタールを得た。
- 15

HPLC操作条件

使用機器：コントローラー（SCL-10A；（株）島津製作所製）、ポンプ（LC-10AD；（株）島津製作所製）、UV検出器（SPD-10A；（株）島津製作所製）

- 20 操作条件（I）

担体： オクタデシルシラン

カラム：Capcellpak C18（300×10mm I. D.）

移動相：45%アセトニトリル／30mM酢酸アンモニウム溶液、pH6

流速：5ml/min

- 25 検出：UV220nm

操作条件（II）

担体： オクタデシルシラン

カラム：TSK gel ODS80Ts（150×4.6mm I. D.）

移動相：以下のA液及びB液混合によるグラジエントを行う。

A液：アセトニトリル／水

(容量比3：7、含1%トリエチルアミン、pH6)

B液：アセトニトリル／水

5 (容量比6：4、含1%トリエチルアミン、pH6)

グラジエント条件：A液：100% (0min) → 0% (30min)

B液：0% (0min) → 100% (30min)

流速：1ml/min

検出：UV220nm

10 以下に化合物(3)の理化学的性質を示す。

(1) 分子量： m/z 773 (MH^+)、615 ($MH^+ - Cladinose$)
[LC (APCI) マススペクトルより]。図1にスペクトルを示す。

(2) 分子式： $C_{40}H_{89}NO_{13}$

(3) 1H -1D-NMRスペクトル：500MHz、 $CDCl_3$ 中、 δ ppm。
15 5.83 (1H, d, $J=11.3$ Hz)、4.89 (1H, d, $J=4.4$ Hz)、4.38 (1H, d, $J=7.5$ Hz)、4.06 (1H, dq, $J=9.2$ Hz, 6.4 Hz)、4.00 (1H, m)、3.99 (1H, q, $J=6.6$ Hz)、3.99 (1H, m)、3.70 (1H, m)、3.54 (1H, m)、3.43 (1H, m)、3.35 (3H, s)、3.16 (1H, dd, $J=10.1$ Hz, 7.5 Hz)、3.10 (1H, d, $J=9.2$ Hz)、3.07 (3H, s)、2.93 (1H, m)、2.68 (1H, d, $J=15.6$ Hz)、2.63 (1H, m)、2.50 (1H, dq, $J=2.0$ Hz, 7.3 Hz)、2.38 (1H, d, $J=15.3$ Hz)、2.21 (3H, s)、2.00 (1H, d, $J=15.6$ Hz)、1.84 (1H, m)、1.74
25 (1H, m)、1.68 (3H, s)、1.66 (1H, m)、1.61 (1H, dd, $J=4.4$ Hz, 15.3 Hz)、1.50 (1H, m, $J=13.0$ Hz, 11.3 Hz)、1.43 (3H, s)、1.40 (1H, m)、1.38 (3H, d, $J=6.4$ Hz)、1.33 (3H, s)、1.25 (3H, s)

、1.22 (3H, d, $J=6.6$ Hz)、1.22 (3H, d, $J=6.0$ Hz)、1.09 (3H, d, $J=7.3$ Hz)、1.08 (3H, d, $J=7.8$ Hz)、1.08 (3H, d, $J=5.9$ Hz)、1.06 (3H, d, $J=6.6$ Hz)

5 図2にスペクトルを示す。

(4) $^1\text{H}-^1\text{H}-\text{DQF}-\text{COSY}$ スペクトル: 500 MHz、 CDCl_3 中。図3にスペクトルを示す。

(5) HOHAHAスペクトル: 500 MHz、 CDCl_3 中。図4にスペクトルを示す。

10

試験例1: モチリンレセプター結合試験

モチリンレセプター結合試験は次に示す方法で行った〔V. Bormansら、Regul. Peptides, 15, 143 (1986)〕。屠殺したウサギより、上部小腸を摘出し、筋層から粘膜を剥離した後、50 mM、トリス塩酸緩衝液 (pH 7.4) 中でhomogenizeして蛋白液とした。 ^{125}I ラベルモチリン (PENINSULAより購入) 25 pMと蛋白液を25℃で120分インキュベートした後、蛋白中の放射活性をγカウンターで測定し、何も添加しなかった際の放射活性と大過剰のモチリン (1×10^{-7} M) を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。検体の効力は特異的結合を50%に減少させる薬剤の濃度 IC_{50} (M) で表した。薬剤はDMSO溶液に溶解し、蛋白液に添加した (最終DMSO濃度は1%)。目的化合物たる化合物 (3) および原料化合物たる化合物 (2) を薬剤として試験に供した。試験結果を表1に示す。

15

20

表1 モチリンレセプター結合試験

| 化合物 | IC ₅₀ (M) |
|--------|----------------------|
| 化合物(2) | 19×10^{-9} |
| 化合物(3) | 10×10^{-9} |

試験例2：ウサギ十二指腸縦走筋摘出標本での収縮活性試験

ウサギ十二指腸縦走筋摘出標本を用いる収縮活性試験は次に示す方法で行った。ウサギをチオペンタールナトリウム(40mg/kg; i. v.)で麻酔後、大腿部より脱血した。開腹後、上部小腸を摘出し、栄養液(Krebs solution: NaCl、120.0mM; KCl、4.7mM; CaCl₂、2.4mM; KH₂PO₄、1.0mM; MgSO₄、1.2mM; NaHCO₃、24.5mM; glucose、5.6mM)中でよく洗浄し、十二指腸縦走筋標本(長さ、約10mm; 幅、約3mm)を作製した。標本は、28℃に加温した10mlの栄養液をを満たしたorgan bath内に懸垂し、混合ガス(95%O₂および5%CO₂)を通気した。標本には1gの負荷をかけ、等張性に収縮を、フォーストランスジューサーを用いて測定し(isotonic transducer、ME-4012、Medical Electronics Co. 製)、インク書きレコーダー(Type 3066、横河電気製)に記録した。懸垂後、アセチルコリン(100μM; 以下、AChと略す。)を繰り返しbath内に投与し、AChによる収縮が一定になってから実験を開始した。薬剤は、bath内に累積投与し、その収縮活性を測定した。薬剤の収縮活性は、100μMのAChによって起こる収縮量を100%として、50%の収縮を生じる薬剤の濃度(ED₅₀)として表した。薬剤はDMSOに溶解後、生理食塩水で希釈した。目的化合物たる化合物(3)および原料化合物たる化合物(2)を薬剤と

して試験に供した。試験結果を表 2 に示す。

表 2 ウサギ十二指腸縦走筋摘出標本での収縮活性試験

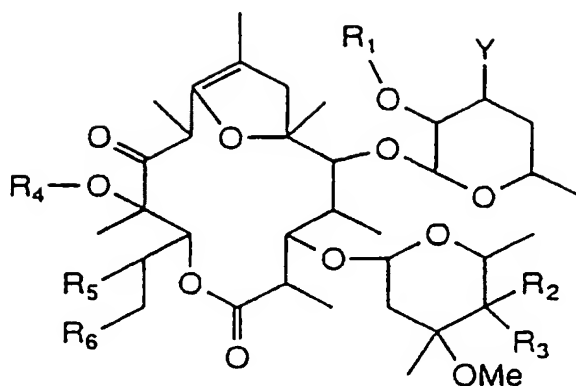
| 化合物 | ED ₅₀ (M) |
|---------|-----------------------|
| 化合物 (2) | 9.12×10^{-9} |
| 化合物 (3) | 6.61×10^{-9} |

産業上の利用の可能性

- 5 本発明の 14 位および 15 位の少なくとも一方が水酸基であるエリスロマイシン誘導体またはその塩は、強い消化管運動促進作用を示し、消化管運動促進剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (1)



(1)

(式中、 R_1 は水素原子またはアシル基を、 R_2 および R_3 は同一または異なって水素原子、水酸基、アシルオキシ基、アミノ基または一緒になって $=O$ 、 $=NO$ R_{12} を示す。ここで、 R_{12} は水素原子または低級アルキル基を示す。 R_4 は水素原子または低級アルキル基を示す。 R_5 および R_6 は水素原子または水酸基で、その少なくとも一方が水酸基を示す。 Y は $-NR_7R_8$ または $-N^+R_9R_{10}R_{11}X^-$ をそれぞれ示す。ここで、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} および R_{11} は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基または異項原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を含む3～7員環の複素環基を、 X^- は陰イオンをそれぞれ示す。また、 R_7 と R_8 、 R_9 と R_{10} はそれぞれ一緒になって隣接する窒素原子とともにアザシクロアルキル基を形成してもよい。)

で表される化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの塩。

2. 一般式 (1) において、 R_5 が水素原子、 R_6 が水酸基である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの塩。

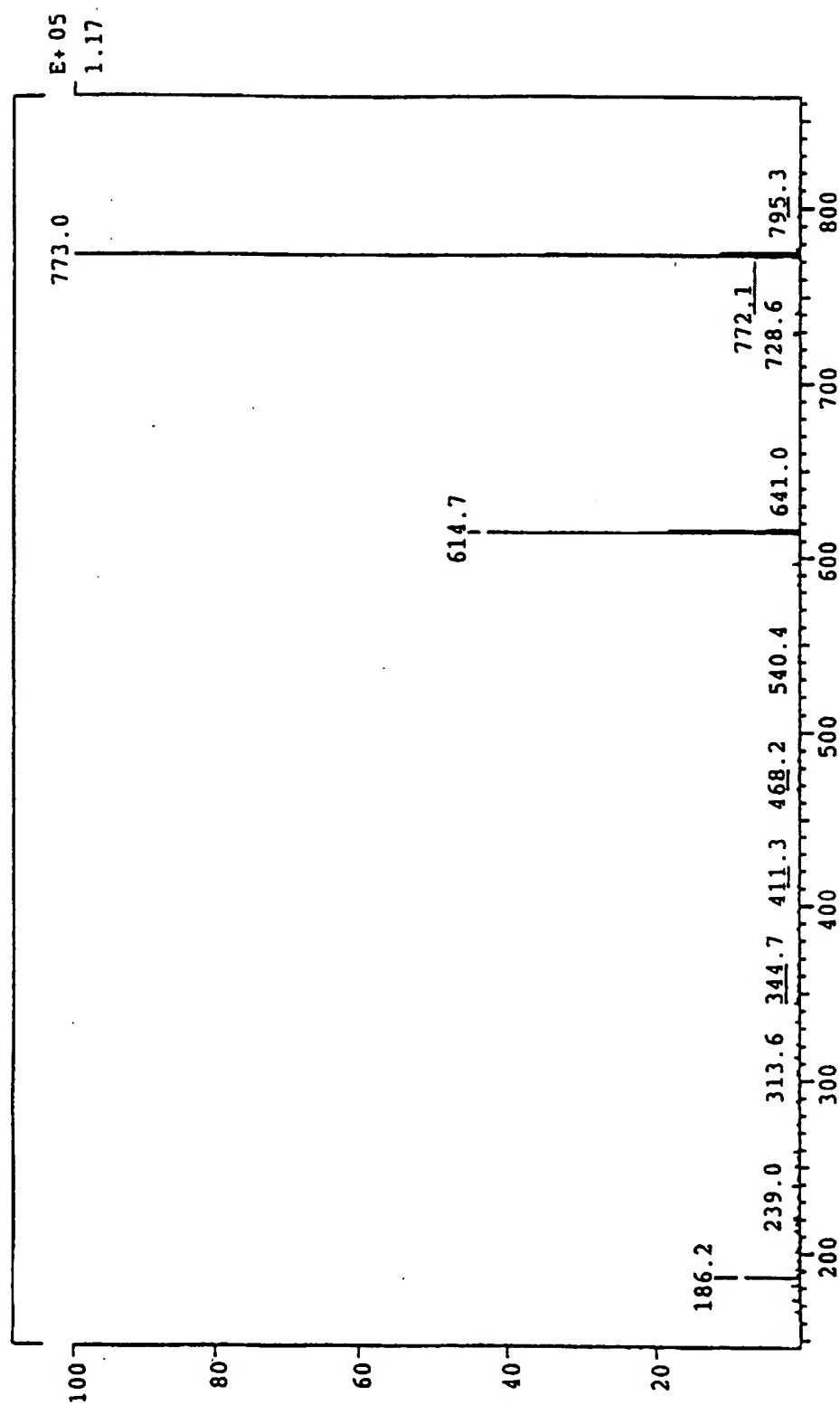
3. 一般式 (1) において、 R_1 が水素原子、 R_2 及び R_3 はいずれか一方が水

素原子、他方が水酸基、 R_4 がメチル基、 R_5 が水素原子、 R_6 が水酸基、 Y における R_7 及び R_8 のいずれか一方がメチル基、他方がイソプロピル基である請求項1記載の化合物またはその可能な立体異性体、光学活性体およびこれらの塩。

4. デ(N-メチル)-11-デオキシ-15-ヒドロキシ-N-イソプロピ
5 ル-12-O-メチル-11-オキソ-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA
6, 9-ヘミケタールおよびその塩。

☒ 1

化合物(3)のLC(APCI)マスペクトル



1/4

図 2

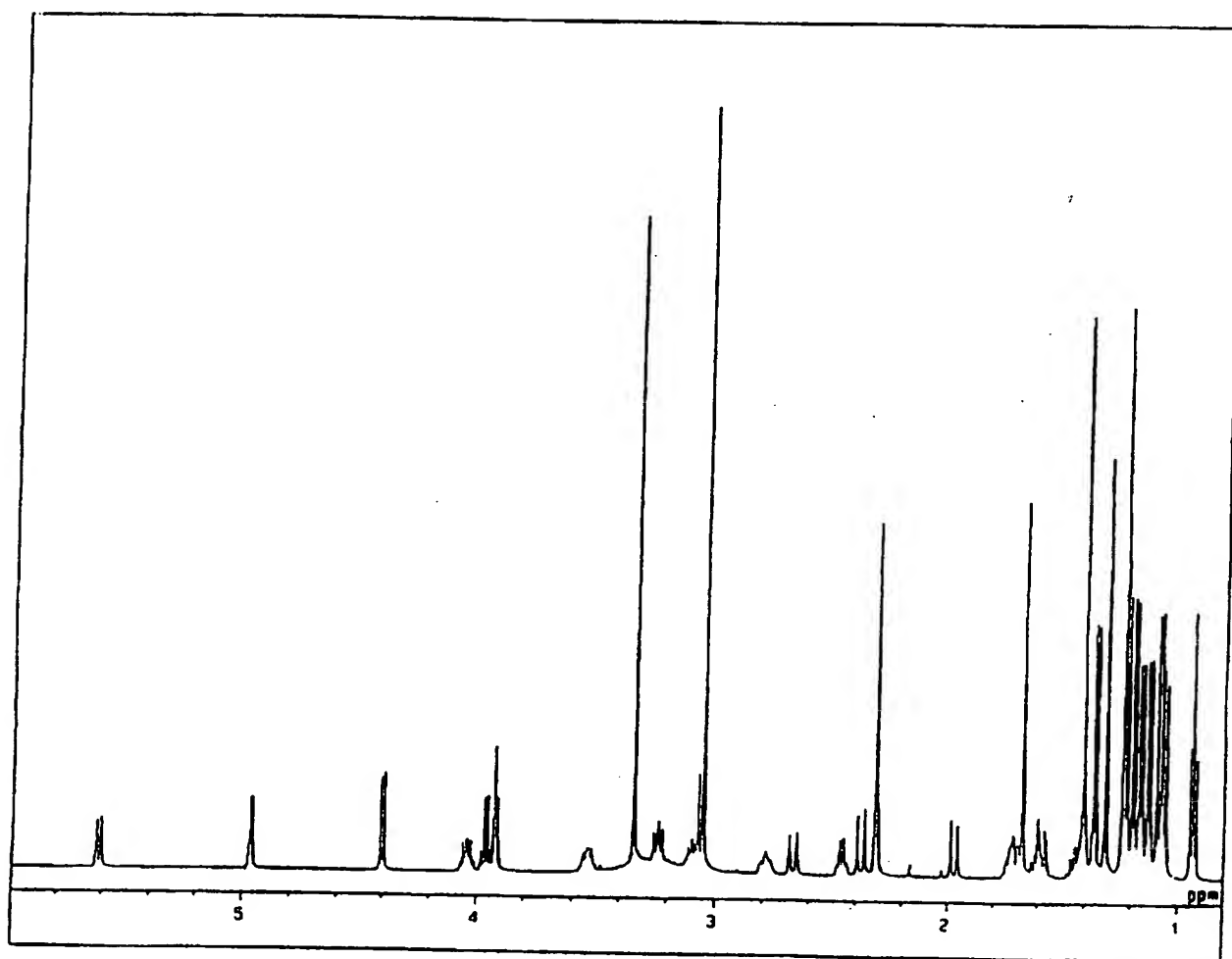
化合物(3)の ^1H -1D-NMRスペクトル

図 3

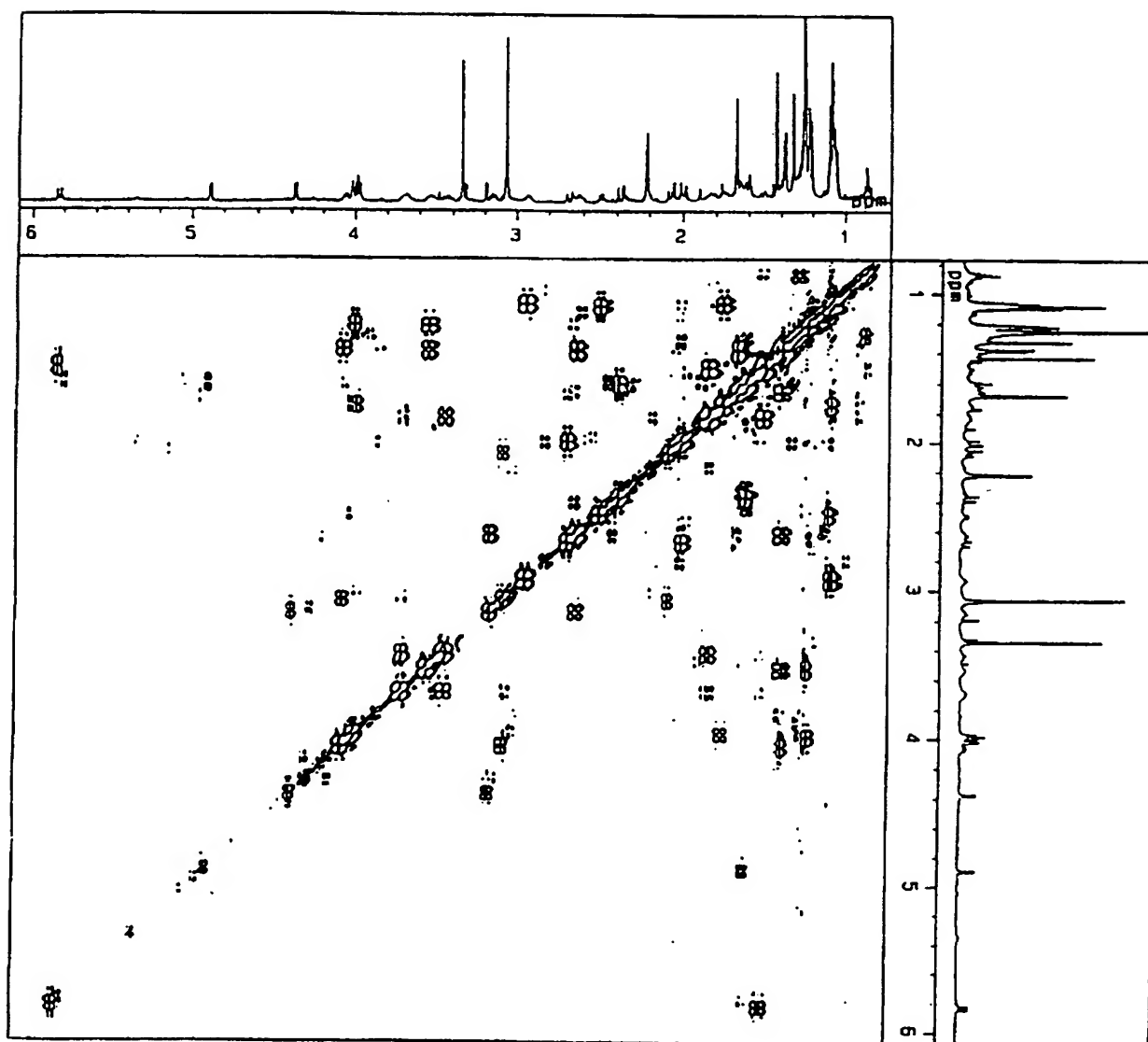
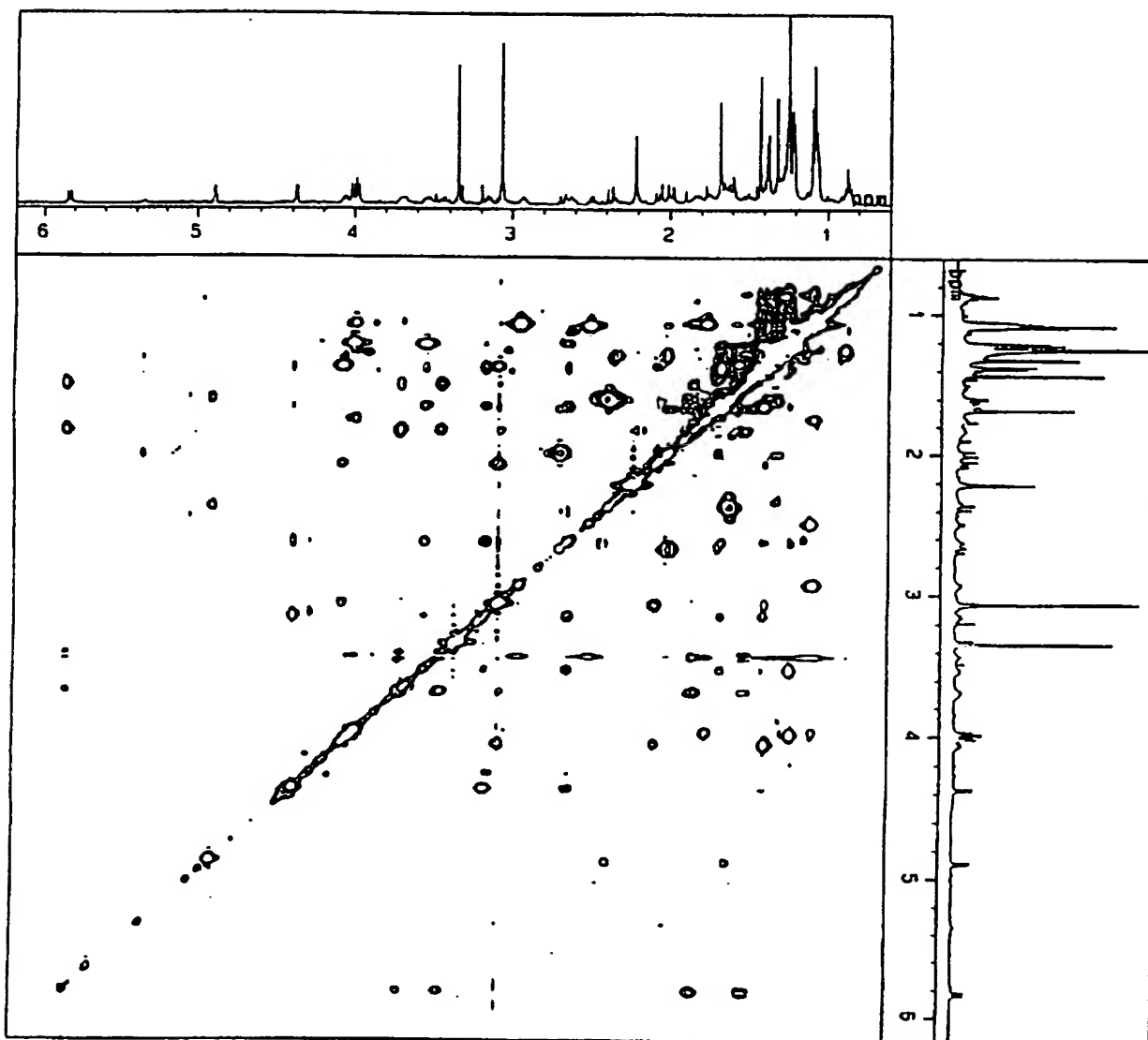
化合物(3)の ^1H - ^1H -DQF-COSYスペクトル

図 4

化合物 (3) のH O H O H Aスペクトル



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07H17/08, A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07H17/08, A61K31/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | JP, 6-56873, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), March 1, 1994 (01. 03. 94) & WO, 93-24509, A & EP, 643068, A & US, 565888, A | 1 - 4 |
| Y | JP, 6-56874, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), March 1, 1994 (01. 03. 94) & EP, 561413, A & US, 5470961, A | 1 - 4 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
October 16, 1997 (16. 10. 97)

Date of mailing of the international search report
October 28, 1997 (28. 10. 97)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 H 17/08, A 61 K 31/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 H 17/08, A 61 K 31/70

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y | J P, 6-56873, A (中外製薬株式会社) 1. 3月. 1994 (01. 03. 94) & WO, 93-24509, A & EP, 643068, A & US, 565888, A | 1-4 |
| Y | J P, 6-56874, A (武田薬品工業株式会社) 1. 3月. 1994 (01. 03. 94) & EP, 561413, A & US, 5470961, A | 1-4 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 10. 97

国際調査報告の発送日

28.10.97

国際調査機関の名称及び先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 C 9551

電話番号 03-3581-1101 内線 3452